

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

11

2.004.826

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Date de la mise à la disposition du public
de la demande

5 décembre 1969.

51

Classification internationale

A 61 k//27/00; C 07 c 63/00.

21

Numéro d'enregistrement national

69 08704.

22

Date de dépôt

25 mars 1969, à 15 h 3 mn.

71

Déposant : Société dite : CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, résidant en Suisse.

Mandataire : H. Gouvernal, 18, rue. Marbeuf, Paris (8^e).

54

Acides cyclo-aliphatiques.

72

Invention :

30

Priorité conventionnelle :

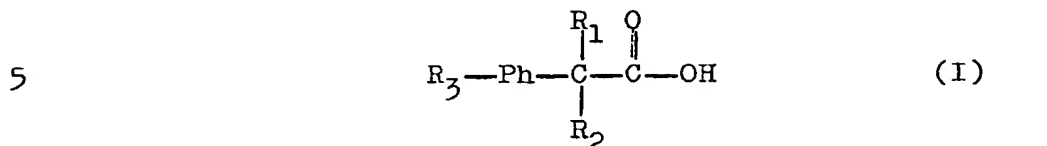
32

33

31

*Demandes de brevets déposées aux États-Unis d'Amérique le 27 mars 1968,
n° 716.290 et le 2 janvier 1969, n° 789.076 aux noms de Daniel Frederick
Dickel et George de Stevens.*

La présente invention est relative à de nouveaux acides α -aryl-cyclo-aliphatiques de formule



10 dans laquelle Ph représente un reste 1,4-phénylène, R_1 représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur, R_2 représente un reste hydrocarboné de caractère cyclo-aliphatique, tel qu'un groupe cyclo-alcoyle, cyclo-alcényle, cyclo-alcoyl-alcoyle inférieur ou cyclo-alcényl-alcoyle inférieur, et R_3 représente un reste hydrocarboné éventuellement substitué, tel qu'un reste hydrocarboné aliphatique ou cyclo-aliphatique éventuellement substitué, ou bien
15 un reste hydrocarboné araliphatique ou aromatique éventuellement substitué, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié, un groupe mercapto libre ou éthérifié, un groupe trifluorométhyle, un groupe NO_2 , un groupe acyle, un groupe carboxyle ou sulfonique libre ou fonctionnellement modifié, à condition que R_3
20 puisse également représenter de l'hydrogène lorsque Ph, dans l'une des autres positions, renferme comme substituant complémentaire un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, aminogène, cyclo-alcoyle ou cyclo-alcényle, ou
25 un atome d'halogène, ou aux dérivés fonctionnels d'acide ou aux sels de ces composés, ainsi que la préparation de ces composés.

L'expression "inférieur", qui vise ci-dessus et
30 ci-après des radicaux, groupes ou composés organiques, signifie que lesdits radicaux, groupes et composés renferment jusqu'à 7 atomes de carbone, de préférence jusqu'à 4 atomes de carbone.

Un reste alcoylique inférieur ou un reste alcénylique inférieur R_1 est, par exemple, un reste méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, butyle secondaire,
35 butyle tertiaire, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, n-heptyle ou isoheptyle, ainsi qu'un reste vinyle, allyle, méthallyle, 3-butényle ou 1-pentényle.

Un reste cyclo-alcoylique ou cyclo-alcénylique R_2 renferme, de préférence, de 3 à 7 termes cycliques et peut,

par exemple, être substitué par jusqu'à 4 groupes alcoyle inférieur. De tels restes sont, par exemple, des groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle qui peuvent présenter, le cas échéant, jusqu'à 4 groupes méthyle, ainsi que des groupes 2-cyclopropényle, 1-, 2- ou 3-cyclopentényle ou 1-, 2- ou 3-cyclohexényle, qui peuvent présenter, le cas échéant, jusqu'à 4 groupes méthyle, de préférence jusqu'à 2 groupes méthyle. Un reste cyclo-alcoyl-alcoyle inférieur ou cyclo-alcényl-alcoylique inférieur R_2 représente l'un des groupes alcoyle inférieur indiqués ci-dessus et renfermant, de préférence, jusqu'à 4 atomes de carbone, qui sont substitués par l'un des restes cyclo-alcoyliques ou cyclo-alcényliques indiqués ci-dessus, tandis que ceux-ci peuvent prendre une position quelconque, de préférence la position terminale. De tels groupes sont, par exemple, les groupes cyclopropylméthyle, 2-cyclopentyléthyle ou 3-cyclopenténylméthyle.

Le groupe R_3 représente, par exemple, un reste alcoylique inférieur ou un reste alcénylique inférieur, tel que l'un de ceux indiqués ci-dessus, ainsi que l'un des restes cyclo-alcoyliques, cyclo-alcényliques, cyclo-alcoyl-alcoyliques inférieurs ou cyclo-alcényl-alcoyliques inférieurs précités. Le radical R_3 représente également un reste aralcoylique, tel qu'un reste aryl-alcoylique inférieur, par exemple un reste R_a -phényl-alcoylique inférieur, ou bien un reste arylique, par exemple un reste R_a -phényle, dans lequel R_a représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, par exemple l'un de ceux indiqués ci-dessus, un groupe alcoxy inférieur, par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy ou isobutyloxy, un atome d'halogène, par exemple un atome de fluor, de chrome ou de brome, un groupe trifluorométhyle ou un groupe aminogène. Le radical R_3 représente éventuellement un groupe hydroxy libre ou estérifié, tel qu'un atome d'halogène, ou un groupe alcanoyloxy inférieur, par exemple un groupe acétyloxy, propionyloxy ou pivaloyloxy, un groupe mercapto libre ou éthérifié, tel qu'un groupe alcoyl (inférieur)-mercapto, par exemple un groupe méthyl-mercapto ou éthyl-mercapto, un groupe trifluorométhyle, un groupe NO_2 ou un groupe aminogène, un groupe alcanoyloxy inférieur, par

exemple un groupe acétyle ou un groupe propionyle, un groupe carboxy ou un groupe carboxy fonctionnellement modifié, tel qu'un groupe carbalcoxy inférieur, par exemple le groupe carbométhoxy ou le groupe carbéthoxy, un groupe carbamoyle ou dialcoyl(inférieur)-carbamoyle, par exemple le groupe diméthyl-carbamoyle, ou un groupe -CN, ou un groupe sulfonique ou un groupe sulfonique fonctionnellement modifié, tel qu'un groupe alcoyl(inférieur)-sulfonyl, un groupe sulfamoyle ou un groupe di-alcoyl(inférieur)-sulfamoyle, par exemple le groupe diméthyl-sulfamoyle. Le radical R_3 peut aussi représenter de l'hydrogène, à condition que le reste Ph soit substitué dans une autre position par un groupe alcoyle inférieur, par un groupe alcoxy inférieur, par un groupe trifluorométhyle, par un groupe aminogène, par un groupe cyclo-alcoyle ou par un groupe cyclo-alcényle, ou bien par un atome d'halogène.

Le reste 1,4-phénylène est, dans les quatre autres positions, soit non substitué ou bien peut renfermer un ou plusieurs substituants identiques ou différents, de préférence de un à deux substituants, tels que ceux indiqués pour les restes R_3 et R_a . Le reste 1,4-phénylène Ph représente en particulier un reste R_4 -1,4-phénylène, dans lequel R_4 a la signification donnée pour le groupe R_a , ou bien il représente un reste cyclo-alcoyl-1,4-phénylène, ou cyclo-alcényl-1,4-phénylène, dans lequel le reste cyclo-aliphatique présente de 5 à 7 termes cycliques ; dans ces groupes, R_4 et le reste cyclo-aliphatique prennent de préférence la position 3. Dans les composés de la formule (I), dans lesquels Ph représente un groupe alcoyl(inférieur)-1,4-phénylène, alcoxy(inférieur)-1,4-phénylène, halogéno-1,4-phénylène, trifluorométhyl-1,4-phénylène, amino-1,4-phénylène, cyclo-alcoyl-1,4-phénylène ou cyclo-alcényl-1,4-phénylène, R_3 représente, de préférence, de l'hydrogène et les substituants indiqués prennent, de préférence, la position 3.

Des dérivés fonctionnels des acides de la formule (I) sont en premier lieu leurs esters, tels que leurs esters alcoyliques ou alcényliques inférieurs, les esters cyclo-alcoyliques, cyclo-alcényliques, cyclo-alcoyl-alcoyliques inférieurs ou cyclo-alcényl-alcoyliques inférieurs, les esters aryliques ou aralcoyliques, comme par exemple les esters R_a -phényliques

BAD ORIGINAL

ou R_a -phényl-alcoyliques inférieurs, les esters hydroxy-alcoyliques inférieurs libres ou éthérifiés, par exemple des esters alcoxy(inférieur)-alcoyliques inférieurs ou cyclo-alcoxy-alcoyliques inférieurs, ou des esters tertio-amino-alcoyliques inférieurs, dans lesquels le groupe aminogène tertiaire représente en premier lieu un groupe di-alcoyl (inférieur)-aminogène, par exemple un groupe diméthyl-aminogène ou diéthyl-aminogène, ainsi qu'un groupe alcoylène(inférieur)-aminogène, par exemple un groupe pyrrolidino ou pipéridino, ou un groupe mono-aza-alcoylène(inférieur)-aminogène, mono-oxa-alcoylène(inférieur)-aminogène ou mono-thia-alcoylène-aminogène, tel qu'un groupe pipérazino, un groupe 4-alcoyl (inférieur)-pipérazino, par exemple le groupe 4-méthyl-pipérazino ou le groupe 4-éthyl-pipérazino, le groupe morpholino ou le groupe thio-morpholino. Dans les groupements estérifiants ci-dessus, les restes ont en premier lieu les significations indiquées ci-dessus ; si l'un d'eux renferme des hétéro-atomes, ceux-ci sont alors séparés les uns des autres et de l'atome d'oxygène du groupe carboxy par deux atomes de carbone au moins, de préférence par deux à trois atomes de carbone.

D'autres dérivés fonctionnels des acides de la formule (I) sont, par exemple, des amides ou thio-amides éventuellement substitués tels que des mono-alcoyl(inférieur)-amides ou des di-alcoyl(inférieur)-amides, des R_a -phényl-amides, ou des R_a -phényl-alcoyl(inférieur)-amides, des alcoylène(inférieur)-amides monocycliques, des mono-aza-alcoylène(inférieur)-amides, des mono-oxa-alcoylène(inférieur)-amides, des mono-thia-alcoylène(inférieur)-amides ou des N-alcoyl(inférieur)-mono-aza-alcoylène(inférieur)-amides, ou les thio-amides correspondants, des hydroxy-amides éventuellement substitués (acides hydroxamiques), ou des nitriles, ainsi que des sels d'ammonium ou des sels métalliques. Les dérivés fonctionnels des composés comportant des groupes aminogènes sont, en outre, leurs composés d'alcoyl(inférieur)-ammonium ou de R_a -phényl-alcoyl(inférieur)-ammonium quaternaire, et leurs sels d'addition avec des acides et leurs dérivés d'acyl, comme leurs dérivés d'alkanoyl, par exemple, d'acétyl ou de propionyl.

Les composés de la présente invention présentent des propriétés pharmacologiques précieuses, en particulier des propriétés anti-inflammatoires, qui peuvent être démontrées sur la base d'essais effectués sur des animaux, tandis qu'on

BAD ORIGINAL

utilise, de préférence, comme animaux d'expérimentation, des mammifères tels que des rats. Suivant la méthode d'essai décrite par exemple par Winter et ses collaborateurs dans la publication intitulée "Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med.",

5 volume 111, page 544 (1962), les composés de la présente invention sont administrés sous la forme de solutions ou suspensions aqueuses, à l'aide de sondes stomacales, à des rats adultes mâles et femelles, à des doses journalières de l'ordre de 0,0001 à 0,075 g/kg environ, de préférence de

10 l'ordre de 0,0005 à 0,05 g/kg environ et, en premier lieu, de l'ordre de 0,001 à 0,025 g/kg environ. Une heure plus tard environ, on injecte 0,06 ml d'une solution aqueuse à 1 % de carrageenine dans la patte arrière gauche de l'animal d'expérimentation. Trois heures plus tard, on compare le volume et/ou

15 le poids de la patte arrière gauche atteinte d'oedème avec ceux de la patte arrière droite. La différence entre les deux extrémités est contrôlée avec celle d'animaux de contrôle non traités ; cette comparaison sert d'échelle de mesure de l'effet anti-inflammatoire des conditions d'essai. Les composés de la présente invention peuvent par suite être utilisés

20 comme agents anti-inflammatoires dans le traitement d'affections arthritiques et dermatopathologiques, ainsi que comme produits intermédiaires pour la préparation d'autres composés précieux, en particulier de composés pharmacologiquement actifs.

25 Sont particulièrement précieux, en ce qui a trait à leur effet anti-inflammatoire, les composés de la formule (I), dans lesquels R_1 représente de l'hydrogène, R_2 représente un groupe cyclo-alcoyle présentant de 3 à 7 termes cycliques et éventuellement substitué par un à 2 restes alcoyliques inférieurs, R_3 représente un reste alcoylique inférieur, un groupe

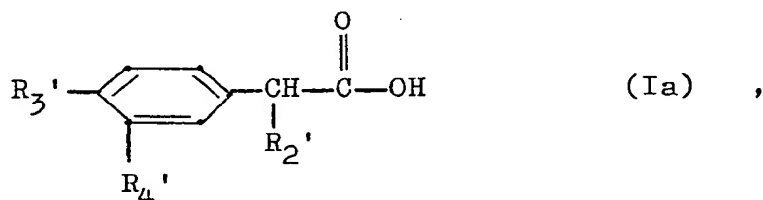
30 cyclo-alcoyle présentant de 3 à 7 termes cycliques et substitué, le cas échéant, par un à 2 restes alcoyliques inférieurs, un groupe R_a -phényl-alcoyle inférieur ou un groupe R_a -phényle, où R_a a la signification donnée ci-dessus, ou bien un atome

35 d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, et Ph représente un reste R_4 -1,4-phénylène dans lequel R_4 a la signification donnée ci-dessus, ou bien R_3 représente de l'hydrogène et Ph représente un reste alcoyl(inférieur)-1,4-phénylène, alcoxy(inférieur)-1,4-phénylène, halogéno-1,4-phénylène ou trifluorométhyl-1,4-

phénylène, ainsi que les composés de la formule (I), dans
lesquels R_1 représente de l'hydrogène, R_2 représente un groupe
cyclo-alcoyle présentant de 3 à 7 termes cycliques et substi-
tué éventuellement par un à deux restes alcoyliques inférieurs,
5 R_3 représente de l'hydrogène et Ph représente un groupe amino-
1,4-phénylène ou un groupe cyclo-alcoyl-1,4-phénylène ou
cyclo-alcényl-1,4-phénylène, où le groupe cyclo-alcoyle et le
groupe cyclo-alcényle présentent de 5 à 7 termes cycliques,
ainsi que les esters alcoyliques inférieurs, amides, mono-
10 alcoyl(inférieur)-amides ou di-alcoyl(inférieur)-amides, ou
les sels d'ammonium, de métaux alcalins ou de métaux alcalino-
terreux des composés ci-dessus.

Compte tenu de leurs propriétés anti-inflammatoires,
on préférera les composés de formule

15



20

dans laquelle R_2' représente un reste cyclo-alcoylique présen-
tant de trois à 6 termes cycliques, R_4' représente de l'hydro-
gène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou
trifluorométhyle, ou un atome d'halogène, et R_3' représente un
25 groupe alcoyle inférieur, un groupe cyclo-alcoyle comportant
de 3 à 6 chaînons, un groupe R_a' -phényle, dans lequel R_a' a
les mêmes significations que R_4' , ou un atome d'halogène ou
un groupe trifluorométhyle, ainsi que les composés de la
formule (Ia), dans lesquels R_2' , R_3' et R_4' ont les signifi-
30 cations données ci-dessus, et R_4' représente complémentai-
rement le groupe aminogène, ainsi que les esters alcoyliques inférieurs
ou les sels d'ammonium ou de métaux alcalins des composés ci-
dessus.

35 Présentent des propriétés anti-inflammatoires par-
ticulièrement précieuses les composés de la formule (Ia), dans
lesquels R_2' représente un reste cyclopropyle ou cyclobutyle,
 R_4' représente de l'hydrogène, un groupe méthyle, un atome de
chlore ou un groupe aminogène, et R_3' représente un groupe
méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle,

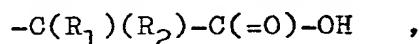
cyclopentyle, cyclohexyle ou phényle, ou un atome de fluor, de chlore ou de brome, ainsi que leurs sels d'ammonium et de métaux alcalins.

Les composés de la présente invention peuvent être
5 préparés d'une manière connue en soi, tandis que :

a) dans un composé de formule

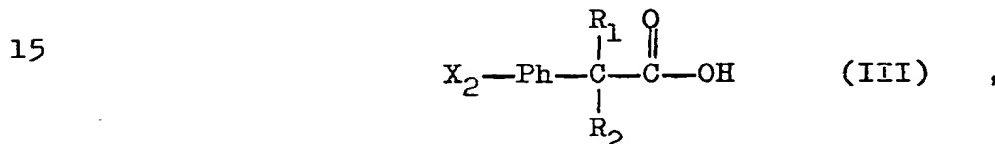


dans laquelle X_1 représente un reste transformable en un
10 groupement libre ou fonctionnellement modifié de formule



on transforme X_1 en un tel groupement, ou que

b) dans un composé de formule



ou dans un dérivé fonctionnel de celui-ci, dans lequel X_2
20 représente un reste transformable en le groupe R_3 , on transforme X_2 en le groupe R_3 et, si on le désire, transforme un composé obtenu en un autre composé conforme à l'invention.

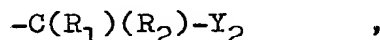
Le groupe X_1 représente, par exemple, un reste de la formule



dans laquelle Y_1 représente un métal alcalin, par exemple le lithium, le sodium ou le potassium, un groupe halogéno-magnésium ou un groupe hydroxy étherifié ou estérifié capable de réagir, par exemple un groupe alcoxy inférieur ou un groupe
30 hydroxy estérifié par un acide minéral fort, en particulier par un hydracide halogéné, par exemple par l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, par un acide sulfurique ou par un acide sulfonique organique tel qu'un acide alcane(inférieur)-sulfonique ou un acide phényl-sulfonique, par exemple l'acide
35 méthane-sulfonique, l'acide éthane-sulfonique ou l'acide p-toluène-sulfonique. Une telle matière de départ est amenée à réagir sur un dérivé réactif de l'acide carbonique ou de l'acide formique, tandis que l'un des partenaires de la réaction renferme au plus un atome de métal. Les composés

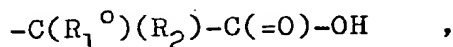
métalliques ou les composés de Grignard peuvent être amenés à réagir sur un dérivé quelconque approprié (exempt de métal) de l'acide carbonique ou de l'acide formique, de préférence sur du dioxyde de carbone ou du sulfure de carbone, mais également sur un carbonate, par exemple le carbonate de diéthyle ou le thiocarbonate de diéthyle, sur un ester de l'acide halogéno-formique, par exemple sur le chloroformiate d'éthyle, de tertio-butyle, d'allyle, de 2-méthoxy-éthyle, de 3-chloropropyle, de phényle ou de benzyle, sur un halogénure de cyanogène, par exemple sur le bromure de cyanogène, ou sur un halogénure de carbamoyle, par exemple le chlorure de diéthylcarbamoyle. Un hydroxy-composé estérifié capable de réagir est amené à réagir, de préférence, sur un cyanure métallique tel qu'un cyanure de métal alcalin, par exemple sur le cyanure de sodium ou le cyanure de potassium.

Le reste X_1 dans une matière de départ de la formule (II) peut aussi être le groupement de formule

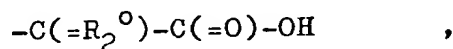


dans lequel Y_2 représente un groupe ammonium, un groupe hydroxyméthyle ou un groupe borylméthyle, un groupe formyle, un groupe 1-alcényle inférieur ou un groupe 1-alcénoyle inférieur, ou un groupe carboxy-carbonyle ; dans des substances de départ de ce genre, Y_2 peut, suivant des méthodes d'échange, d'oxydation ou de décarbonylation connues en elles-mêmes, être transformé en un groupe carboxy. Un groupe ammonium Y_2 , par exemple le groupe triméthyl-ammonium, peut, lorsqu'on traite la matière de départ par un cyanure métallique tel qu'un cyanure de métal alcalin comme le cyanure de potassium, être remplacé par un groupe $-CN$. Les autres groupes Y_2 peuvent être transformés en des groupes carboxy, par exemple par utilisation d'eau oxygénée, de sels de métaux lourds ou d'oxydes de métaux lourds, par exemple de chromates ou de permanganates de métaux alcalins, de sels de chrome-(III) ou de sels de cuivre-(II), par exemple d'halogénures ou de sulfates desdits métaux, ou d'oxyde de mercure-(II), d'oxyde de manganèse-(IV) ou d'oxyde d'argent, suivant le réactif en milieu alcalin ou acide. La décarbonylation d'un groupe carboxy-carbonyle Y_2 est effectuée, de préférence, par pyrolyse, avantageusement en présence de poudre de cuivre.

Le groupe X_1 dans la matière de départ de la formule (II) peut également être un groupement libre ou fonctionnellement modifié de formule

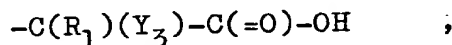


5 ou de formule



où R_1^O représente un groupe carboxyle ou un groupe hydroxyle estérifié et pouvant éventuellement réagir, tel qu'un atome d'halogène, et R_2^O représente un groupe cyclo-alcoylidène, cyclo-alcénylidène, cyclo-alcoyl-alcoylidène inférieur ou cyclo-alcényl-alcoylidène inférieur. Ces groupes sont éliminés ou transformés suivant des méthodes de décarboxylation et de réduction connues en elles-mêmes. La pyrolyse, avantageusement dans des conditions acides, est avantageusement utilisée comme procédé de décarboxylation tandis que la réduction est effectuée, par exemple, avec de l'hydrogène activé catalytiquement ou avec de l'hydrogène naissant, par exemple avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur au nickel au palladium ou au platine, tandis que celle d'un acide α -hydroxylé servant de matière de départ peut également être effectuée avec du phosphore et de l'iode, avec de l'acide iodhydrique ou avec du chlorure d'étain-(II).

25 Dans la matière de départ de la formule (II), le reste X_1 représente en outre aussi un groupement libre ou fonctionnellement modifié de formule

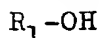


30 où Y_3 représente un groupe transformable en le reste R_2 , tel qu'un groupe 1-alcényle inférieur, ou bien un atome de métal, tel qu'un atome de métal alcalin, par exemple un atome de potassium. Un groupe 1-alcényle inférieur peut, par exemple, être transformé en un groupe cyclopropyle suivant la méthode de Simmons-Smith, par traitement avec un iodure de l'iodométhylate de mercure-(II) ou de l'iodure de zinc, ou avec un composé diazoïque aliphatique. Un composé métallique peut être amené à réagir sur un ester réactif d'un composé de formule

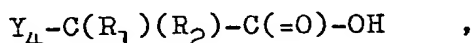


puis, si on le désire, après une autre métallisation, sur un

ester réactif d'un composé de formule



Le groupe X_1 dans la matière de départ de la formule (II) peut aussi représenter de l'hydrogène, ainsi qu'un atome de métal tel qu'un atome de métal alcalin, par exemple un atome de lithium, ou bien un groupement métallique, tel qu'un groupement halogéno-magnésium. De telles substances de départ peuvent être amenées à réagir sur un ester réactif d'un composé de l'acide glycolique, de formule



ou sur un dérivé fonctionnel tel qu'un ester, un amide ou un nitrile de celui-ci. Dans ces composés, Y_4 représente un groupe hydroxy estérifié, capable de réagir, tel qu'un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore ou de brome, ou bien un groupe sulfonyloxy organique tel que, par exemple, un groupe benzène-sulfonyloxy ou un groupe toluène-sulfonyloxy. La réaction d'une matière de départ, dans laquelle X_1 représente de l'hydrogène, peut être effectuée en présence d'un acide de Lewis convenable, par exemple en présence de chlorure d'aluminium.

Le substituant X_2 dans une matière de départ de la formule (III) est, par exemple, un atome d'hydrogène qui, suivant des procédés connus d'halogénéation, de nitration et d'acylation, qui sont mis en oeuvre de préférence à de basses températures, peut être remplacé par un atome d'halogène, ou par un groupe NO_2 ou par un groupe acyle, ainsi par exemple par réaction sur un halogène en présence d'un sel de métal lourd, tel que par exemple un halogénure de fer-(III), par traitement avec un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique concentré, ou bien par réaction sur un halogénure d'acide suivant la méthode de Friedel-Craft, en présence d'un acide de Lewis, en particulier de chlorure d'aluminium, ou sur un halogénure de sulfonyle. Le reste X_2 peut aussi représenter un groupe diazonium qui, suivant la réaction de Sandmeyer, peut être remplacé par un groupe hydroxy (dans des conditions hydrolytiques), par un atome d'halogène \nearrow par exemple par chauffage des halogénures de diazonium ou des tétra-fluoborates de diazonium, de préférence en présence d'halogénures de cuivre-(I) \searrow ou par un groupe $-CN$ (par exemple par réaction

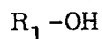
sur du cyanure de potassium, de préférence en présence de poudre de cuivre), ou bien qui peut être remplacé, suivant la méthode de Gomberg-Bachmann-Hey, par un groupe aromatique comme le groupe R_a -phényle (par exemple par traitement avec un composé de R_a -benzène en présence d'une base, par exemple d'hydroxyde de sodium et d'acétate de sodium).

Les composés ainsi obtenus de la présente invention peuvent être mutuellement transformés les uns dans les autres d'une manière connue en soi. C'est ainsi, par exemple, que les acides libres peuvent être estérifiés par traitement avec des alcools correspondants en présence d'un acide fort, par exemple d'acide chlorhydrique, d'acide sulfurique, d'acide benzène-sulfonique ou d'acide p-toluène-sulfonique, ou avec des composés diazoïques, ou bien qu'ils peuvent, avec des halogénures de thionyle, comme par exemple le chlorure de thionyle, avec des halogénures du phosphore, par exemple le bromure de phosphore, ou avec des oxyhalogénures de phosphore, par exemple l'oxychlorure de phosphore, être transformés en leurs halogénures d'acide. Les esters obtenus peuvent être hydrolysés en les acides libres ou bien être transformés en d'autres esters par trans-estérification avec des alcools en présence d'agents acides ou alcalins, tels que des acides minéraux ou des complexes acides de métaux lourds, ainsi qu'avec des carbonates ou des alcoolates de métaux alcalins ; par traitement avec de l'ammoniac ou des amines appropriées, on peut transformer les esters en amides.

Les halogénures d'acide obtenus peuvent, avec des alcools, ainsi qu'avec de l'ammoniac ou des amines, et les sels métalliques ou les sels d'ammonium obtenus peuvent, avec des halogénures aliphatiques ou araliphatiques, par exemple avec des chlorures ou des bromures, ou avec des chloro-sulfites aliphatiques ou araliphatiques, des halogénures de thionyle, par exemple le chlorure de thionyle, le pentoxyde de phosphore, le pentasulfure de phosphore, des halogénures de phosphore, par exemple le pentachlorure de phosphore, ou des oxyhalogénures de phosphore, par exemple avec de l'oxychlorure de phosphore ou avec des halogénures d'acyle, par exemple des chlorures d'acyle, suivant le choix des substances de départ et l'utilisation des réactifs, être transformés en esters, halogénures, anhydrides, amides, thio-amides ou nitriles.

Les amides ou thio-amides obtenus peuvent être hydro-
lysés dans des conditions acides ou alcalines, par exemple par
traitement avec des solutions aqueuses d'acides minéraux et/ou
d'acides carboxyliques, ou avec des hydroxydes de métaux alcalins,
5 de même qu'être alcoolysés ou trans-aminés, et être en outre dé-
sulfurés, par exemple par un traitement avec de l'oxyde de mercu-
re-(II) et avec des halogénures d'alcoyle, ledit traitement étant
suivi d'une hydrolyse. Les nitriles obtenus peuvent être hydroly-
sés ou alcoolysés, par exemple par traitement avec des solutions
10 aqueuses ou alcooliques concentrées d'acides ou d'hydroxydes de mé-
taux alcalins, ainsi qu'avec une solution alcaline d'eau oxygénée.

Les esters, sels ou nitriles obtenus, qui renferment un
atome d'hydrogène en position α , peuvent être métallisés dans cette
position, par exemple par traitement avec des composés organiques
15 de métaux alcalins, comme le phényl-lithium, le triphénylméthyl-
sodium ou avec des amidures ou des alcoolates de sodium, être en-
suite amenés à réagir sur un ester réactif d'un alcool de formule



et être ainsi substitués en position α .

20 Les composés non saturés obtenus peuvent être hydrogénés
par un traitement contrôlé avec de l'hydrogène activé catalytique-
ment, qui habituellement réduit les restes aromatiques non substi-
tués plus facilement que les restes substitués correspondants, par
exemple les restes halogénés.

25 Les composés obtenus peuvent aussi être halogénés ou ni-
trés dans le noyau aromatique, la nitration ayant lieu, par exemple,
par traitement avec de l'acide nitrique et/ou des nitrates dans
des conditions acides ; des groupes nitro peuvent être réduits en
des groupes amino, qui peuvent être acylés, par exemple avec des
30 chlorures d'alkanoyle inférieur. Dans les composés comportant des
groupes hydroxy ou mercapto phénoliques, ces groupes peuvent être
éthérifiés, par exemple en utilisant les phénolates correspondants,
avec des halogénures d'alcoyle inférieur tels que les chlorures ou
les bromures d'alcoyle inférieur, ou avec des sulfonates d'alcoyle
35 inférieur. Les éthers phénoliques obtenus peuvent être hydrolysés,
par exemple, par traitement avec de l'acide bromhydrique ou de
l'acide acétique.

Un acide libre obtenu peut être transformé en un
sel d'une manière connue en soi, par exemple par réaction sur

BAD ORIGINAL

une quantité sensiblement stœchiométrique d'un agent salifiant convenable, par exemple avec de l'ammoniac, avec une amine ou avec un hydroxyde, carbonate ou hydrogène-carbonate de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux. Les sels de ce genre peuvent être transformés en l'acide libre par traitement avec un acide, par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide acétique.

Un composé comportant un groupe basique, tel qu'un groupe aminogène, peut par exemple être transformé en un sel d'addition avec un acide, par exemple par réaction sur un acide minéral ou organique, ou sur un échangeur d'anions convenable et par isolement du sel formé. Un sel d'addition avec un acide peut être transformé en le composé libre, par traitement avec une base, par exemple avec un hydroxyde de métal alcalin, avec de l'ammoniac ou avec un échangeur d'anions hydroxyle. Les sels d'addition non toxiques, pharmaceutiquement utilisables, sont par exemple ceux avec des acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide nitrique ou l'acide perchlorique, ou avec des acides organiques, en particulier avec des acides carboxyliques ou sulfoniques organiques, comme les acides formique, acétique, propionique, succinique, glycolique, lactique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, maléique, hydroxy-maléique, pyruvique, phénylacétique, benzoïque, amino-benzoïque anthranilique, 4-hydroxy-benzoïque, salicylique, amino-salicylique, embonique ou nicotique, ainsi qu'avec les acides méthane-sulfonique, éthane-sulfonique, hydroxy-éthane-sulfonique, éthylène-sulfonique, benzène-sulfonique, les acides halogène-benzène-sulfoniques, toluène-sulfoniques, naphthalène-sulfoniques, l'acide sulfanilique ou l'acide cyclohexyl-sulfamique, ainsi que la méthionine, le tryptophane, la lysine ou l'arginine.

Ces sels et d'autres sels, par exemple les picrates, peuvent aussi être utilisés pour des buts de purification ; c'est ainsi que les composés libres peuvent être transformés en leurs sels, que ces derniers peuvent être séparés du mélange brut et qu'on peut obtenir ensuite les composés libres après avoir isolé les sels. Compte tenu des rapports étroits existant entre les nouveaux composés sous forme libre et sous

la forme de leurs sels, il y a lieu, dans ce qui précède et dans ce qui suit, d'entendre par composés libres et par sels, dans le même sens et dans le même esprit, éventuellement aussi les sels ou les composés libres correspondants.

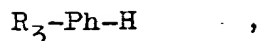
5 Les mélanges d'isomères obtenus peuvent être scindés en les isomères élémentaires d'une manière connue en soi, par exemple par distillation ou par cristallisation fractionnée, et/ou par chromatographie. Les produits racémiques peuvent, d'une manière analogue, être scindés en les antipodes optiques,
10 par exemple par séparation des sels diastéréo-isomères par exemple par cristallisation fractionnée de mélanges des sels diastéréo-isomères avec la d- α -(1-naphtyl)-éthylamine ou la ℓ -cinchonidine, et par mise en liberté des antipodes libres à partir des sels.

15 Les réactions ci-dessus sont effectuées suivant des méthodes connues en elles-mêmes, par exemple en présence ou en l'absence de diluants, de préférence de ceux qui se comportent de façon inerte vis-à-vis des partenaires de la réaction et/ou sont capables de les dissoudre, si c'est nécessaire en
20 présence de catalyseurs, d'agents de condensation ou d'agents de neutralisation, dans une atmosphère inerte, en refroidissant, ou de préférence, à une température élevée, par exemple en chauffant, et/ou sous une pression élevée.

L'invention concerne également les variantes du
25 procédé ci-dessus suivant lesquelles on utilise, comme matière de départ, un composé formé à un stade quelconque comme produit intermédiaire et effectuée avec ce composé le(s) stade(s) qui reste(nt) ou interrompt le procédé à l'un quelconque de ses stades, ou bien suivant lesquelles on forme les
30 substances de départ dans les conditions de la réaction ou les utilise sous la forme de sels ou de dérivés réactifs.

Conformément au procédé, on utilise de préférence les substances de départ qui conduisent aux composés de l'invention que l'on a fait ressortir précédemment comme étant
35 particulièrement intéressants.

Les substances de départ utilisées dans le procédé ci-dessus sont connues ou, lorsqu'elles sont nouvelles, peuvent être préparées d'une manière connue en soi. C'est ainsi, par exemple, que l'on obtient celles de la formule (II) en
40 acylant des composés de formule



soit avec un halogénure, en particulier le chlorure, d'un acide de formule

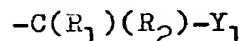


soit avec un halogénure d'un acide γ -halogéno-alcane(inférieur)-carboxylique ou d'un acide γ -halogéno-alcène(inférieur)-carboxylique, par exemple avec le chlorure d'un tel acide, suivant la méthode de Friedel-Crafts, et en transformant un
10 composé γ -halogéno-acylé obtenu en le cyclopropyl-carbonyl-composé correspondant, par exemple par traitement avec de l'hydroxyde de potassium.

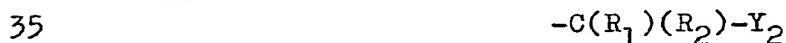
Les composés ainsi obtenus, de formule



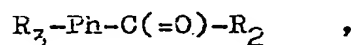
peuvent, par exemple par traitement avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium, avec de l'hydrure de sodium et de bore, ou avec un réactif R_1 de Grignard, être réduits en les alcools correspondants ; les alcools peuvent ensuite être éthérifiés,
20 par exemple avec un alcanol inférieur tel que le méthanol, en présence d'acide sulfurique, et les éthers peuvent être traités par un métal alcalin, de préférence par un alliage liquide de sodium et de potassium. Les alcools ci-dessus peuvent aussi être transformés en leurs esters réactifs, par exemple par
25 traitement avec des halogénures de thionyle comme le chlorure de thionyle, avec un halogénure de phosphore, comme le bromure de phosphore ou avec des halogénures de benzène-sulfonyle, comme le chlorure de p-toluène-sulfonyle, tandis qu'on obtient les composés de la formule (II), dans lesquels
30 X_1 représente le groupement de formule



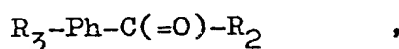
Les composés de la formule (II), où X_1 représente le groupement de formule



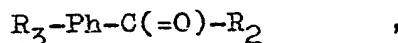
peuvent être obtenus, par exemple, à partir des cétones ci-dessus de la formule



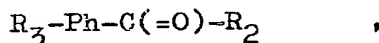
par réduction avec des halogénures de méthyl-magnésium, déshydratation de l'alcool formé, par exemple avec de l'acide acétique et de l'anhydride acétique, avec formation du composé méthylénique et réduction de ce dernier avec des boranes ou des acides minéraux dilués et, si on le désire, des traces de peroxydes, par exemple de peroxyde de benzoyle, tandis que dans de tels composés Y_2 représente un groupe boryl-méthyle ou hydroxy-méthyle. Les composés, dans lesquels Y_2 représente un groupe formyle, peuvent être obtenus, par exemple, à partir des cétones ci-dessus de formule



lorsqu'on traite celles-ci par un méthylure de diméthyl-sulfonium ou par un méthylure de diméthyl-oxysulfonium (que l'on peut former à partir des sels correspondants de triméthyl-sulfonium) et transpose les oxydes d'éthylène formés en les aldéhydes correspondants, par traitement avec des acides de Lewis, comme l'acide p-toluène-sulfonique ou le trifluorure de bore. Les aldéhydes peuvent également être obtenus suivant la condensation de Darzens par traitement des cétones indiquées ci-dessus, de formule



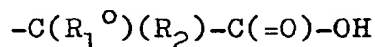
par des esters d'acides α -halogéno-alcane-carboxyliques ou α -halogéno-alcène-carboxyliques en présence d'alcoolates de métaux alcalins, par exemple en présence de butylate tertiaire de potassium, et par saponification des esters glycidiques obtenus, suivie de la transposition de l'acide glycidique et de sa décarboxylation, de préférence en milieu acide, par exemple en présence d'acide sulfurique. Au cas où Y_2 représente un groupe 1-alcényle inférieur, les substances de départ correspondantes peuvent être formées à partir des cétones indiquées ci-dessus, de formule



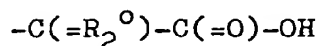
par réaction de Grignard sur des halogénures d'alcényle (inférieur)-magnésium. Si dans les substances de départ Y_2 représente un groupe formyle ou un groupe carboxycarbonyle, on peut alors les obtenir en traitant les composés métalliques décrits ci-dessus par des halogénures de formyle ou d'oxaïle.

par exemple par les chlorures de formyle ou d'oxalyle.

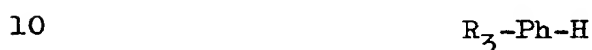
Les substances de départ comportant un groupement libre ou fonctionnellement modifié des formules



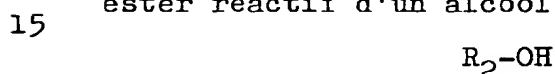
5 et



peuvent être obtenues suivant la méthode Ando par addition d'esters de l'acide mésoxalique sur des composés de formule



en présence de chlorure d'étain-(IV), par hydrogénation du produit d'addition obtenu, par métallisation de l'ester malonique formé et par réaction du composé métallique sur un ester réactif d'un alcool de formule



Les hydroxy-composés correspondants peuvent être formés à partir de cétones de formule



suivant la synthèse à la cyanhydrine ; les cyanhydrines peuvent, si on le désire, être hydrolysées et/ou déshydratées.

Les substances de départ de la formule (II), dans laquelle X_1 représente le groupement de formule



ou celles de la formule (III), peuvent être obtenues d'une manière analogue. Les produits intermédiaires et les substances de départ obtenues peuvent être transformés mutuellement d'une manière analogue aux substances finales.

30 Les composés pharmacologiquement utilisables de la présente invention peuvent être utilisés, par exemple, pour obtenir des préparations pharmaceutiques les renfermant, conjointement ou en mélange avec des matières de support minérales ou organiques, solides ou liquides, pharmaceutiquement utilisables, qui conviennent pour une administration entérale ou parentérale. De telles matières de support sont des substances n'entrant pas en réaction avec les composés de l'invention, comme l'eau, la gélatine, des sucres par exemple le lactose, le suc de raisin ou le fructose, des amidons par

35

exemple l'amidon de maïs, l'amidon de froment, l'amidon de riz ou l'amidon de marante arundinacée, l'acide stéarique ou ses sels, par exemple le stéarate de magnésium ou le stéarate de calcium, le talc, des huiles végétales et des graisses végétales, des gommes, l'acide alginique, des alcools benzyliques, des glycols, des polyglycols et d'autres substances de support connues. Les préparations peuvent se présenter sous forme solide, par exemple à l'état de comprimés, de dragées, de capsules ou de suppositoires, ou sous forme liquide, par exemple à l'état de solutions, de suspensions ou d'émulsions. Elles peuvent être stérilisées et/ou renfermer des substances auxiliaires, par exemple des agents de conservation, de stabilisation, des agents mouillants ou émulsifiants, des solubilisants, des sels servant à régler la pression osmotique et/ou des tampons. Elles peuvent en outre renfermer d'autres substances thérapeutiquement précieuses. Les présentes préparations pharmaceutiques, qui constituent également un objet de la présente invention, sont élaborées d'une manière connue en soi et renferment de l'ordre de 0,1 % à 75 % environ, en particulier de l'ordre de 1 % à 50 % environ de la substance active.

L'invention est décrite plus en détail dans les exemples non limitatifs qui suivent, dans lesquels les températures sont indiquées en degrés centigrades.

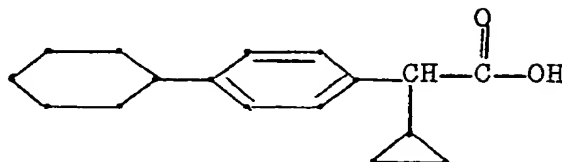
25

EXEMPLE 1

On traite une suspension de 33,4 g de nitrate d'argent, de 210 ml d'eau et de 20 g d'hydroxyde de sodium par un mélange de 25 g d' α -(4-cyclohexylphényl)- α -cyclopropyl-acétaldéhyde et de 3 ml d'éthanol, en ajoutant le mélange au cours de deux heures à une température de zéro à 5°. On agite le mélange réactionnel pendant 16 heures à la température ambiante, puis filtre. On lave le résidu de filtration avec de l'eau ; on extrait le filtrat avec de l'éther et acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait le mélange acide avec de l'éther ; on lave l'extrait organique avec de l'eau jusqu'à neutralité, le sèche, le filtre et le concentre sous pression réduite. On recristallise le résidu dans de l'hexane et obtient l'acide α -(4-cyclohexyl-

phényl)- α -cyclopropyl-acétique de formule

5



qui fond à 154 - 156°.

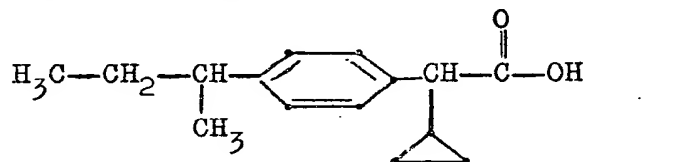
La matière de départ peut être préparée comme suit :

- On traite un mélange de 22,8 g de (4-cyclohexyl-
phényl)-(cyclopropyl)-cétone, de 19,6 g de chloracétate d'éthyle,
de 50 ml de benzène et de 20 ml de tertio-butanol par une
solution de 18 g de butylate tertiaire de potassium dans 130 ml
de tertio-butanol, qui est ajoutée au cours d'une heure et
demie à une température de zéro à 5°, en agitant ; on continue
d'agiter pendant 25 heures à la température ambiante. On
concentre ensuite le mélange sous pression réduite, reprend
le résidu dans 100 ml d'eau et 100 ml d'éther, puis sépare la
solution organique. On extrait la couche aqueuse avec de
l'éther et, après avoir réuni les solutions organiques, les
lave avec une solution aqueuse saturée d'hydrogène-carbonate
de sodium, avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée
de chlorure de sodium, filtre et concentre sous pression
réduite ; on obtient ainsi le β -(4-cyclohexyl-phényl)- β -cyclo-
propyl-glycidate d'éthyle.
- On traite 36 g du β -(4-cyclohexyl-phényl)- β -cyclo-
propyl-glycidate d'éthyle par un mélange de 353 ml d'éthanol,
de 1,8 ml d'eau et de 39 g d'hydroxyde de potassium, qui est
ajouté à une température de zéro à 5°. On agite le mélange
réactionnel pendant 16 heures à la température ambiante, puis
le concentre sous pression réduite ; on reprend le résidu dans
50 ml d'eau et acidifie la solution avec de l'acide sulfurique
à 10 % et extrait avec de l'éther. On lave l'extrait organique
avec de l'eau jusqu'à neutralité, le sèche, le filtre et le
concentre sous pression réduite. L' α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -
cyclopropyl-acétaldéhyde ainsi obtenu est soumis sans autre
purification à la suite du traitement.

BAD ORIGINAL

EXEMPLE 2

On traite une suspension de 8,35 g de nitrate d'argent, de 50 ml d'eau et de 5 g d'hydroxyde de sodium par 5,4 g d' α -cyclopropyl- α -(4-sec.-butyl-phényl)-acétaldéhyde ; on ajoute ce dernier au cours de deux heures à une température de zéro à 5°, en agitant. On agite le mélange pendant 16 heures à la température ambiante et le filtre ; on lave le résidu de filtration avec de l'eau et lave le filtrat avec de l'éther. On acidifie la solution aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'éther. On lave l'extrait organique avec de l'eau jusqu'à neutralité, le sèche, le filtre et le concentre. On distille le résidu ; on obtient, à 60 - 70° sous une pression de 0,02 mm de mercure, l'acide α -cyclopropyl- α -(4-sec.-butyl-phényl)-acétique de formule



fondant à 68 - 74°.

La matière de départ peut être préparée comme suit :

On traite une suspension de 2,4 g d'hydruure de sodium, de 22 g d'iodure de triméthoxy-sulfonium et de 100 ml de sulfoxyde de diméthyle par 17,2 g de (4-sec.-butyl-phényl)-(cyclopropyl)-cétone ; on agite le mélange pendant 10 minutes à la température ambiante et pendant une heure à 50°, le refroidit ensuite, le traite par 360 ml d'eau et l'extrait avec de l'éther. On lave l'extrait organique avec de l'eau, le sèche, le filtre et le concentre sous pression réduite. On distille le résidu ; la fraction qui bout à 81 - 82° sous une pression de 0,04 mm de mercure est constituée par l'oxyde de 1-cyclopropyl-1-(4-sec.-butyl-phényl)-éthylène.

On traite une solution de 5 g d'oxyde de 1-cyclopropyl-1-(4-sec.-butyl-phényl)-éthylène dans 52 ml de benzène par 1,64 g d'un étherat de trifluorure de bore (éther diéthylique), laisse ensuite reposer pendant 5 minutes à la température ambiante, et verse alors dans 200 ml d'eau. On agite le mélange pendant 5 minutes, sépare la couche organique et extrait la solution aqueuse avec du benzène. Après avoir réuni

BAD ORIGINAL

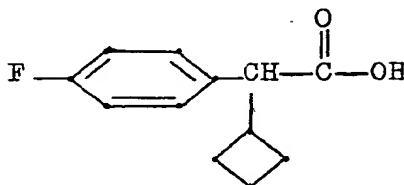
les solutions organiques, on les lave avec de l'eau jusqu'à neutralité, les sèche, les filtre et les concentre sous pression réduite ; le résidu est constitué par l' α -cyclopropyl- α -(4-sec.-butyl-phényl)-acétaldéhyde.

5

EXEMPLE 3

On traite lentement une suspension de 16 g de nitrate d'argent, de 110 ml d'eau et de 10 g d'hydroxyde de sodium par 10 g d' α -cyclobutyl- α -(4-fluorophényl)-acétaldéhyde, en maintenant la température à une valeur de zéro à 5°, tout en agitant. On filtre le mélange ; on lave le résidu de filtration avec de l'eau et extrait le filtrat avec de l'éther. On acidifie la solution aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'éther ; on lave l'extrait organique avec de l'eau jusqu'à neutralité, le sèche, le filtre et le concentre sous pression réduite. On sèche le résidu sur de l'hydroxyde de sodium, ce qui fait qu'on obtient l'acide α -cyclobutyl- α -(4-fluorophényl)-acétique de formule

20



25 qui fond à 108 - 109,5°.

La matière de départ peut être obtenue comme suit :

On traite un mélange de 22,3 g de (cyclobutyl)-(4-fluorophényl)-cétone et de 24,5 g de chloracétate d'éthyle par une solution de 22,4 g de butylate tertiaire de potassium dans 145 ml de tertio-butanol, solution que l'on ajoute au cours d'une période d'une heure et demie, à une température de zéro à 5°, en agitant ; on continue d'agiter pendant deux jours à la température ambiante. On concentre le mélange sous pression réduite ; on reprend le résidu dans 125 ml d'éther et 125 ml d'eau, puis sépare la couche organique. On extrait la solution aqueuse avec de l'éther et, après avoir réuni les solutions organiques, les lave avec une solution aqueuse saturée d'hydrogéné-carbonate de sodium, avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, filtre, puis concentre sous pression réduite. On distille le résidu ;

40

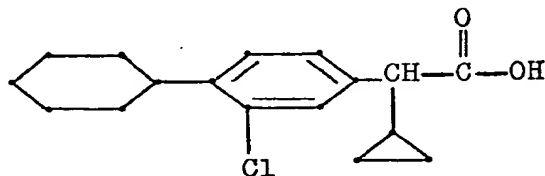
la fraction bouillant à 113 - 119° sous une pression de 0,07 mm de mercure est constituée par le β -cyclobutyl-(4-fluorophényl)-glycidate d'éthyle.

5 Tout en agitant, on ajoute à une température de zéro à 5° une solution de 56 g d'hydroxyde de potassium dans 510 ml de méthanol et 56 ml d'eau à 29,2 g de β -cyclobutyl- β -(4-fluorophényl)-glycidate d'éthyle ; on continue d'agiter pendant 16 heures à la température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite ; on reprend le résidu dans 10 300 ml d'eau et acidifie la solution avec de l'acide sulfurique à 10 %, puis extrait avec de l'éther. On lave l'extrait organique avec de l'eau jusqu'à neutralité, le sèche, le filtre et le concentre. On distille le résidu ; la fraction qui 15 bout à 78 - 80° sous une pression de 0,07 mm de mercure est constituée par l' α -cyclobutyl- α -(fluorophényl)-acétaldéhyde.

EXEMPLE 4

On dilue avec de l'eau un mélange de 9,1 g de trioxyde de chrome et de 15 g d'acide sulfurique concentré, 20 jusqu'à avoir un volume de 47 ml, puis, tout en agitant, ajoute le tout à une température de -15 à -10° à une solution de 26 g d' α -(3-chloro-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétaldéhyde dans 160 ml d'acétone. On agite le mélange pendant une demi- 25 heure, le porte ensuite à la température ambiante, agite à nouveau pendant une heure et demie, dilue avec 500 ml de glace et d'eau, puis extrait à l'éther. On extrait la solution organique de son côté avec 150 ml d'une solution aqueuse à 15 % d'hydroxyde de sodium ; on acidifie l'extrait aqueux avec 30 de l'acide chlorhydrique hexanormal, puis extrait à l'éther. On lave l'extrait organique avec de l'eau, le sèche et le concentre sous pression réduite ; on cristallise le résidu dans de l'hexane et obtient ainsi l'acide α -(3-chloro-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique de formule

35



qui fond à 134 - 136°.

La matière de départ peut être obtenue comme suit :

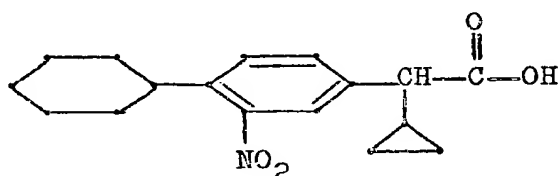
Tout en agitant sous atmosphère d'azote, on ajoute une solution de 23,2 g de butylate tertiaire de potassium dans 170 ml de tertio-butanol, au cours de deux heures et demie, à une température de 5 à 10°, à un mélange de 34 g de (3-chloro-4-cyclohexyl-phényl)-(cyclopropyl)-cétone et de 25,4 g de chloracétate d'éthyle. On porte le mélange à la température ambiante et agite pendant deux jours, puis concentre. On refroidit le résidu dans un bain de glace et ajoute 150 ml d'éther et 150 ml d'eau froide. On extrait avec de l'éther le mélange aqueux et, après avoir réuni les solutions organiques, les lave à une reprise avec de l'eau, à une reprise avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogène-carbonate de sodium, à une reprise avec de l'eau et à deux reprises avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche, filtre et concentre. On distille le résidu dans un appareil de distillation à court trajet ; la fraction qui bout à une température de bain de 145 à 150°, sous une pression de 0,01 mm de mercure, fournit le β -(3-chloro-4-cyclohexyl-phényl)- β -cyclopropyl-glycidate d'éthyle.

Tout en agitant, on ajoute une solution froide de 26 g d'hydroxyde de potassium dans 220 ml de méthanol et 167 ml d'eau à une solution de 32 g du β -(3-chloro-4-cyclohexyl-phényl)- β -cyclopropyl-glycidate d'éthyle dans 30 ml de méthanol ; on agite pendant 3 heures à 5° et pendant 16 heures à la température ambiante. On concentre le mélange ; on reprend le résidu dans 50 ml d'eau et acidifie le mélange avec de l'acide sulfurique froid à 10 %, puis extrait à deux reprises avec de l'éther. On lave l'extrait organique jusqu'à neutralité avec de l'eau, le sèche et le concentre, ce qui fait qu'on obtient l' α -(3-chloro-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétaldéhyde.

EXEMPLE 5

On dilue avec de l'eau un mélange de 3,5 g de trioxyde de chrome et de 5,6 g d'acide sulfurique concentré jusqu'à avoir un volume de 17,5 ml et ajoute lentement le tout, à une température de -15° à -20°, à une solution de 10 g d' α -(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)- α -cyclopropyl-acétaldéhyde dans 80 ml d'eau. On agite le mélange pendant deux heures et le laisse

reposer pendant 16 heures à la température ambiante, puis le dilue alors avec 300 ml d'eau et l'extrait avec de l'éther. On extrait de son côté la solution organique avec un excès d'une solution aqueuse à 20 % d'hydroxyde de sodium. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique hexanormal et extrait à l'éther. On lave l'extrait organique avec de l'eau, le sèche et le concentre sous pression réduite. On recrystallise le résidu dans du benzène et obtient l'acide α -(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)- α -cyclopropyl-acétique de formule



qui fond à 135 - 136°.

La matière de départ peut être préparée comme suit :
Tout en agitant, on chauffe pendant une heure à 60 - 70°, sous atmosphère d'azote, un mélange de 2,1 g d'hydruure de sodium dans 50 ml de sulfoxyde de diméthyle anhydre, refroidit ensuite à -10° et dilue avec 50 ml de tétrahydrofurane sec. On ajoute alors aussi rapidement que possible une solution de 17,4 g d'iodure de triméthyl-sulfonium dans 67 ml de sulfoxyde de diméthyle, en maintenant la température au-dessous de zéro degré. On agite pendant une minute et ajoute ensuite une solution de 10 g de (4-cyclohexyl-3-nitrophényl)-(cyclopropyl)-cétone dans 67 ml de tétrahydrofurane ; on agite le mélange pendant 5 à 10 minutes et filtre ensuite à travers un filtre en verre fritté. On dilue le filtrat avec une quantité triple d'eau et extrait avec de l'éther. On lave l'extrait organique à 8 reprises avec de l'eau et à une reprise avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre sous pression réduite, ce qui fait qu'on obtient l'oxyde du 1-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)-1-cyclopropyl-éthylène.

A une solution de 0,6 g d'acide p-toluène-sulfonique anhydre dans 200 ml de benzène, on ajoute 10 g d'oxyde de 1-(4-cyclohexyl-3-nitrophényl)-1-cyclopropyl-éthylène. On fait bouillir le mélange pendant 18 heures au reflux, le refroidit

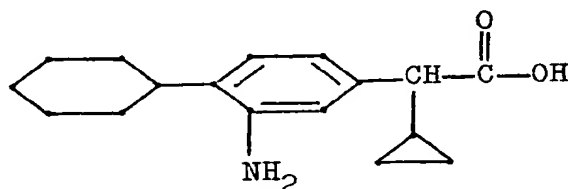
ensuite, le lave avec une solution aqueuse d'hydrogène-carbonate de sodium et avec de l'eau, le sèche et le concentre sous pression réduite ; on obtient ainsi l' α -(4-cyclohexyl-3-nitro-phényl)- α -cyclopropyl-acétaldéhyde.

5

EXEMPLE 6

On hydrogène sous la pression atmosphérique, en présence de 0,5 g d'un catalyseur à 10 % de palladium sur du charbon, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène, une solution de 15 g d'acide α -(4-cyclohexyl-3-nitro-phényl)- α -cyclopropyl-acétique dans 150 ml d'éthanol. On filtre le mélange, concentre le filtrat et recristallise le résidu dans de l'éthanol, ce qui fait qu'on obtient l'acide α -(3-amino-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique de formule

15



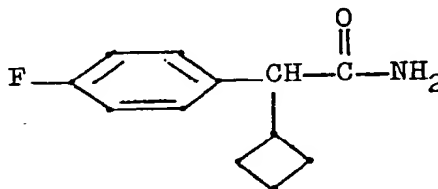
20

qui fond à 149 - 151°.

EXEMPLE 7

On chauffe pendant une demi-heure au bain de vapeur un mélange de 4,15 g d'acide α -cyclobutyl- α -(4-fluorophényl)-acétique et de 25 ml de chlorure de thionyle, puis concentre. Au résidu, qui renferme le chlorure de l'acide α -cyclobutyl- α -(4-fluorophényl)-acétique, on ajoute 60 ml d'une solution aqueuse concentrée froide d'hydroxyde d'ammonium, en agitant et en chauffant. On sépare par filtration le précipité obtenu et le recristallise dans de l'éthanol et dans du benzène, ce qui fait qu'on obtient l'amide de l'acide α -cyclobutyl- α -(4-fluorophényl)-acétique, de formule

35



40

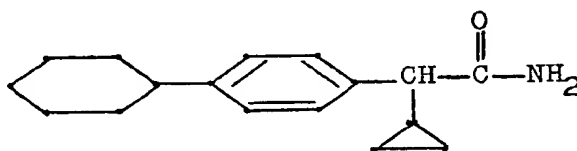
qui fond à 133 - 134°.

EXEMPLE 8

On chauffe pendant une demi-heure au bain de vapeur un mélange de 5 g d'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique et de 25 ml de chlorure de thionyle, puis concentre.

5 Au résidu, qui renferme le chlorure de l'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique, on ajoute en agitant 70 ml d'une solution aqueuse concentrée froide d'hydroxyde d'ammonium. On sépare par filtration le précipité obtenu et le recristallise dans de l'éthanol et dans du benzène, ce qui fait qu'on

10 obtient l'amide de l'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique de formule



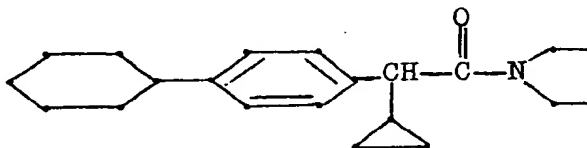
qui fond à 151 - 153°.

EXEMPLE 9

20 Tout en agitant, on chauffe pendant une demi-heure au bain de vapeur un mélange de 5 g d'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique et de 10 ml de chlorure de thionyle, puis concentre sous pression réduite. On traite le

25 résidu, qui renferme le chlorure de l'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique, par 15 ml de pyrrolidine et 70 ml de benzène, chauffe pendant quelques minutes et filtre ensuite. On lave le filtrat avec de l'eau, avec de l'acide chlorhydrique à 5 %, avec une solution aqueuse à 5 % d'hydroxyde de sodium et à nouveau avec de l'eau, le sèche et le

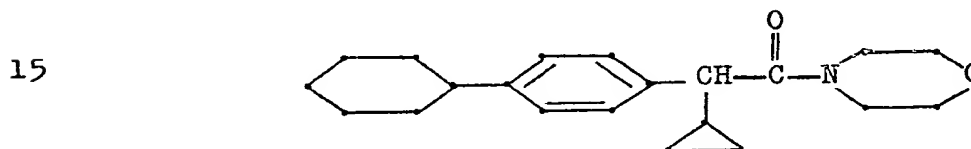
30 concentre ; on recristallise le résidu dans du benzène et obtient la 1- α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétyl-7-pyrrolidine de formule



qui fond à 137 - 138°.

EXEMPLE 10

On chauffe pendant une heure au bain de vapeur un mélange de 15 g d'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique et de 8 ml de chlorure de thionyle dans 25 ml de benzène, puis concentre sous pression réduite. Au résidu, qui renferme le chlorure de l'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique, on ajoute 15 ml de morpholine et chauffe pendant une demi-heure en agitant, puis dilue avec de l'eau. On sépare par filtration le précipité obtenu et le recrystallise dans du cyclohexane, ce qui fait qu'on obtient la 4-[α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétyl]-morpholine de formule



qui fond à 115 - 117°.

EXEMPLE 11

On chauffe à l'ébullition un mélange de 4,69 g d'acide d,l- α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique (fondant à 154 - 156°), de 2,2 g de l-(-)- α -phényl-éthylamine et de 225 ml d'éthanol à 66 %, puis laisse ensuite reposer à froid. On sépare par filtration le précipité obtenu et le recrystallise dans de l'éthanol aqueux, ce qui fait qu'on obtient le sel de l-(-)- α -phényl-éthyl-ammonium de l'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique, qui présente un pouvoir rotatoire spécifique

30

$$[\alpha]_D^{25} = -27,6^\circ \text{ (dans le méthanol).}$$

On secoue 1,1 g du sel ci-dessus dans un mélange d'éther, d'eau et de 5 ml d'acide chlorhydrique normal ; on sépare la solution organique, la sèche et la concentre, ce qui fait qu'on obtient l'acide l-(-)- α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique fondant à 131 - 141°.

Après avoir réuni les liqueurs-mères obtenues par le procédé ci-dessus, on les concentre ; on reprend le résidu dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et lave le

BAD ORIGINAL

mélange avec de l'éther. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique normal et extrait avec de l'éther ; on lave l'extrait organique avec de l'eau, le sèche et le concentre. On reprend 2,35 g du résidu dans 112 ml d'une solution aqueuse à 66 % d'éthanol ; tout en agitant et en chauffant, on ajoute alors 1,1 g de d-(+)- α -phényléthylamine. On sépare par filtration le précipité obtenu après refroidissement et le recristallise dans de l'éthanol aqueux. On obtient ainsi le sel de d-(+)- α -phényl-éthyl-ammonium de l'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique, qui présente un pouvoir rotatoire spécifique

$$[\alpha]_D^{25} = + 32,1^\circ \text{ (dans l'éthanol).}$$

L'acide d-(+)- α -(cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique correspondant peut être obtenu, suivant le procédé ci-dessus, à partir du sel et il présente un pouvoir rotatoire spécifique

$$[\alpha]_D^{25} = + 60,5^\circ \text{ (dans l'éthanol).}$$

EXEMPLE 12

En choisissant de façon convenable les substances de départ, on peut obtenir, d'une manière analogue au procédé ci-dessus, les composés suivants, les produits étant purifiés par recristallisation dans de l'hexane, en utilisant de l'éther, si c'est nécessaire :

l'acide α -cyclopropyl- α -(4-fluorophényl)-acétique fondant à 61 - 63,5° ;

l'acide α -(4-chlorophényl)- α -cyclopropyl-acétique fondant à 80 - 85° ;

l'acide α -cyclopropyl- α -(3,4-diméthylphényl)-acétique fondant à 106 - 108° ;

et

l'acide α -p-biphénylyl- α -cyclopropyl-acétique fondant à 97 - 100°.

EXEMPLE 13

On peut préparer comme suit des comprimés renfermant chacun 0,05 g de substance active :

Composition (pour 10.000 comprimés) :

BAD ORIGINAL

	Acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique	500 g
	Lactose	1.706 g
	Amidon de maïs	90 g
	Polyéthylène-glycol "6.000"	90 g
5	Talc (en poudre)	90 g
	Stéarate de magnésium	24 g
	Eau purifiée	q.s.

- On fait passer les substances pulvérulentes à travers un tamis d'une largeur de maille de 0,6 mm. On mélange dans un
- 10 malaxeur convenable l'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique, le stéarate de magnésium et la moitié de l'amidon de maïs. On met l'autre moitié de l'amidon de maïs en suspension dans 45 ml d'eau ; on ajoute la suspension à
- 15 une solution bouillante du polyéthylène-glycol dans 180 ml d'eau, utilise la pâte obtenue pour granuler le mélange pulvé-
- 20 rulent, en ajoutant, si c'est nécessaire, une autre quantité d'eau. On sèche la granulation pendant 16 heures à 35°, la fait passer à travers un tamis d'une largeur de maille de 1,2 mm et la transforme en comprimés, en utilisant des poinçons concaves d'un diamètre de 7,1 mm, le poinçon supérieur étant
- pourvu d'un dispositif servant à la réalisation d'une rainure de rupture.

EXEMPLE 14

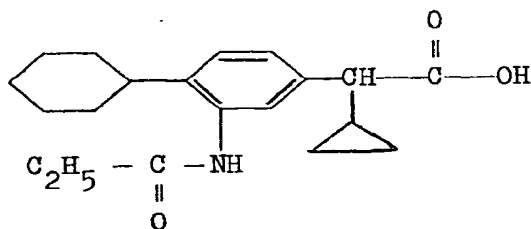
- 25 On prépare comme suit les comprimés renfermant chacun 0,01 g de la substance active
- Composition (10.000 comprimés) :
- Acide α -(α -chloro-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique 100 g
- 30 Lactose 1.157 g
- Amidon de maïs 75 g
- Polyéthylène-glycol "6.000" 75 g
- Talc (en poudre) 75 g
- Stéarate de magnésium 18 g
- 35 Eau purifiée q.s.

On prépare la granulation suivant le procédé indiqué dans l'exemple 13, la sèche pendant 16 heures à 35°, la fait passer à travers un tamis d'une largeur de maille de 0,2 mm et la transforme en comprimés en utilisant des poinçons concaves

d'un diamètre de 6,4 mm, le poinçon supérieur étant pourvu d'un dispositif servant à la réalisation d'une rainure de rupture.

EXEMPLE 15

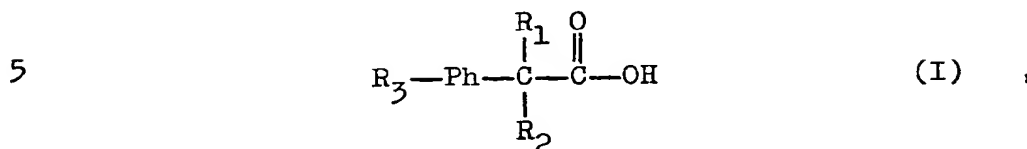
On traite en agitant et refroidissant une suspension de 10 g de l'acide α -(3-amino-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique et 20 ml de pyridine avec 3.5 ml de chlorure de propionyle ; on laisse reposer le mélange pendant 2 semaines à 4° env. et verse sur 120 ml d'eau glacée. On acidifie la solution avec de l'acide hydrochlorique à 6-n. et on extrait avec de l'éther. On lave l'extrait organique avec de l'eau, sèche, filtre et concentre et on reprend le résidu dans la quantité minimale de benzène. On dilue la solution avec de l'hexane jusqu'à ce qu'elle devienne opaque et on laisse reposer en réfrigérant. On filtre le précipité formé et recristallise dans de l'hexane et dans un mélange d'acétate d'éthyle, benzène et cyclohexane (1:1:1). On obtient ainsi l'acide d' α -(4-cyclohexyl-3-propionylamino-phényl)- α -cyclopropyl-acétique de formule



qui fond à 180 - 182°.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Les composés de formule



10 dans laquelle Ph représente un reste 1,4-phénylène, R_1 représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur, R_2 représente un reste hydrocarboné de caractère cyclo-aliphatique et R_3 représente un reste hydrocarboné éventuellement substitué ou un groupe hydroxy libre ou estérifié, un groupe mercapto libre ou éthérifié, un groupe trifluorométhyle, un groupe NO_2 , un groupe acyle, un groupe 15 carboxyle ou sulfonique libre ou fonctionnellement modifié, à condition que R_3 puisse également représenter de l'hydrogène lorsque le radical Ph présente dans l'une des autres positions, comme substituant complémentaire, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur, un groupe trifluorométhyle, un 20 groupe aminogène, un groupe cyclo-alcoyle ou un groupe cyclo-alcényle, ou bien un atome d'halogène.

2. Les composés de la formule (I) suivant la revendication 1, dans laquelle Ph et R_1 ont la signification donnée dans la revendication 1, R_2 représente un reste cyclo-alcoylique, 25 cyclo-alcénylique, cyclo-alcoyl-alcoylique inférieur ou cyclo-alcényl-alcoylique inférieur et R_3 représente un reste hydrocarboné aliphatique, cyclo-aliphatique, aromatique ou arali- phatique qui est éventuellement substitué, ou bien un groupe hydroxy libre ou estérifié, un groupe mercapto libre ou éthé- 30 rifié, un groupe trifluorométhyle, un groupe NO_2 , un groupe acyle, un groupe carboxyle ou sulfonique libre ou fonctionnel- lement modifié, à condition que R_3 puisse également représenter de l'hydrogène lorsque Ph renferme dans l'une des autres posi- 35 tions, comme substituant complémentaire, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur, un groupe trifluoromé- thyle, un groupe aminogène, un groupe cyclo-alcoyle ou un groupe cyclo-alcényle, ou bien un atome d'halogène.

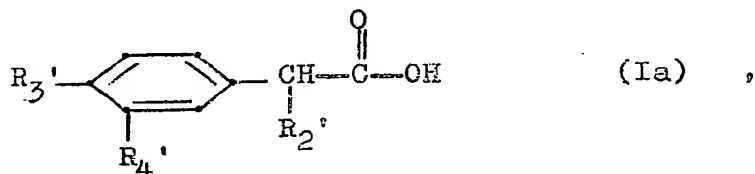
3. Les dérivés fonctionnels d'acide des composés suivant la revendication 1 ou 2.

4. Les sels des composés des revendications 1 à 3 qui comportent des groupes salifiables.

5. Les composés de la formule (I) suivant la revendication 1, dans laquelle R_1 représente de l'hydrogène, R_2 représente un groupe cyclo-alcoyle présentant de 3 à 7 termes cycliques et éventuellement substitué par un à deux restes alcoyliques inférieurs, R_3 représente un reste alcoylique inférieur, un groupe cyclo-alcoyle présentant de 3 à 7 termes cycliques et éventuellement substitué par un à deux restes alcoyliques inférieurs, un groupe R_a -phényl-alcoyle inférieur ou un groupe R_a -phényle, où R_a représente de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur, un groupe trifluorométhyle ou un groupe aminogène, ou un atome d'halogène, ou bien un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle et Ph représente un groupe R_4 -1,4-phénylène dans lequel R_4 représente de l'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur, un groupe trifluorométhyle ou un groupe aminogène, ou un atome d'halogène, ou dans lequel R_3 représente de l'hydrogène et Ph représente un reste alcoyl(inférieur)-1,4-phénylène, alcoxy(inférieur)-1,4-phénylène, halogéno-1,4-phénylène, trifluorométhyl-1,4-phénylène ou amino-1,4-phénylène, ou un groupe cyclo-alcoyl-1,4-phénylène ou un groupe cyclo-alcényl-1,4-phénylène, dans lequel le groupe cyclo-alcoyle et le groupe cyclo-alcényle présentent de 5 à 7 termes cycliques.

6. Les esters alcoyliques inférieurs, amides, mono-alcoyl(inférieur)-amides ou di-alcoyl(inférieur)-amides, ou les sels d'ammonium, de métaux alcalins ou de métaux alcalino-terreux, des composés suivant la revendication 5.

7. Les composés de formule



35 dans laquelle R_2' représente un reste cyclo-alcoylique présentant de 3 à 6 termes cycliques, R_4' représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur, un groupe aminogène ou un groupe trifluorométhyle, ou un atome d'halogène, et R_3' représente un groupe alcoyle inférieur, un

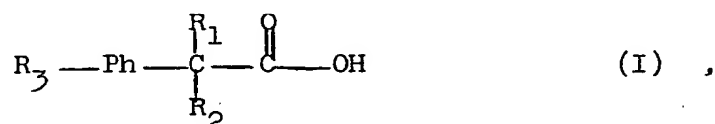
groupe cyclo-alcoyle comportant de 3 à 6 termes, un groupe R_a' -phényle dans lequel R_a' a les significations données pour R_4' ou bien représente un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle.

- 5 8. Les esters alcoyliques inférieurs ou les sels d'ammonium ou de métaux alcalins des composés suivant la revendication 7.
- 10 9. Les composés de la formule (Ia) suivant la revendication 7, dans laquelle R_2' représente un groupe cyclopropyle ou cyclobutyle, R_4' représente de l'hydrogène ou un groupe méthyle, un groupe aminogène ou un atome de chlore, et R_3' représente un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou phényle, ou un atome de fluor, de brome ou de chlore.
- 15 10. Les sels d'ammonium ou les sels de métaux alcalins des composés de la revendication 9.
11. L'acide α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique.
- 20 12. L'acide α -cyclopropyl- α -(4-sec.-butyl-phényl)-acétique.
13. L'acide α -cyclobutyl- α -(4-fluorophényl)-acétique.
14. L'acide α -cyclopropyl- α -(4-fluorophényl)-acétique.
15. L'acide α -(4-chlorophényl)- α -cyclopropyl-acétique.
- 25 16. L'acide α -cyclopropyl- α -(3,4-diméthyl-phényl)-acétique.
17. L'acide α -p-biphénylyl- α -cyclopropyl-acétique.
18. L'acide α -(3-chloro-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique.
- 30 19. L'acide α -(4-cyclohexyl-3-nitro-phényl)- α -cyclopropyl-acétique.
20. L'acide α -(3-amino-4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique.
21. L'acide α -(-)- α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique.
- 35 22. L'acide d-(+)- α -(4-cyclohexyl-phényl)- α -cyclopropyl-acétique.
23. L'acide d' α -(4-cyclohexyl-3-propionylamino-phényl)- α -cyclopropyl-acétique.

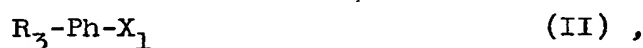
24. Les sels d'ammonium ou les sels de métaux alcalins des composés des revendications 1, 2, 5 et 11 à 22.

25. Les préparations pharmaceutiques renfermant des composés suivant les revendications 1 à 24.

5 26. Procédé de préparation de composés de formule



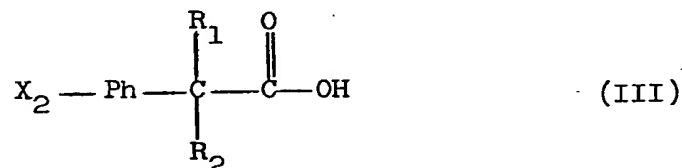
dans laquelle Ph représente un reste 1,4-phénylène, R_1 représente de l'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur, R_2 représente un reste hydrocarboné de caractère cyclo-
 10 aliphatique, et R_3 représente un reste hydrocarboné éventuellement substitué ou un groupe hydroxy libre ou estérifié, un groupe mercapto libre ou éthérifié, un groupe trifluorométhyle, un groupe NO_2 , un groupe acyle, un groupe carboxyle ou sulfonique
 15 libre ou fonctionnellement modifié, à condition que R_3 puisse également représenter de l'hydrogène lorsque le radical Ph présente, dans l'une des autres positions, comme substituant complémentaire, un groupe alcoyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur, un groupe trifluorométhyle, un groupe aminogène, un groupe cyclo-
 20 alcoyle ou un groupe cyclo-alcényle, ou bien un atome d'halogène, ou des dérivés fonctionnels d'acide ou des sels de ses composés, caractérisé par le fait que dans un composé de formule



dans laquelle X_1 représente un reste transformable en un groupement libre ou fonctionnellement modifié de formule



on transforme le reste X_1 en un tel groupement, ou bien que dans un composé de formule



ou dans un dérivé fonctionnel de celui-ci, où X_2 représente un reste transformable en le groupe R_3 , on transforme le reste X_2 en le groupe R_3 , puis, si on le désire, qu'on transforme un composé obtenu en un autre composé conforme à l'invention, et/ou, si on le désire, qu'on transforme en un sel un composé libre obtenu et/ou qu'on transforme un sel obtenu en un composé libre, et/ou, si on le désire, qu'on scinde un mélange d'isomères obtenu.